

## JP10158199

Publication Title:

ESTERIFICATION OF CARBOXYLIC ACID COMPOUND

Abstract:

Abstract of JP 10158199

(A) PROBLEM TO BE SOLVED: To convert a carboxylic acid compound into an ester derivative without using an iodine compound while suppressing the formation of quaternarized by-product by treating a carboxylic acid compound with a specific compound in the presence of a phase-transfer catalyst. SOLUTION: (A) A mixture of a carboxylic acid compound and a base is treated with (B) a compound expressed by the formula,  $R-X$  [ $R$  is a group forming an ester ( $COOR$ ) hydrolyzable in vivo;  $X$  is a halogen] in the presence of (C) a phase-transfer catalyst. Preferably, the component A is a  $\beta$ -lactam antibiotic substance, a penem antibiotic substance or a carbapenem antibiotic substance, the component C is benzyltriethylammonium halide, tetrabutylammonium halide or tetrabutylphosphonium halide and the component B is e.g. pivaloyloxymethyl chloride.

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-158199

(43) 公開日 平成10年(1998) 6月16日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 B 41/12		C 0 7 B 41/12	
B 0 1 J 31/02		B 0 1 J 31/02	Z
	1 0 2		1 0 2 Z
C 0 7 D 519/00	3 1 1	C 0 7 D 519/00	3 1 1
// A 6 1 K 31/415	A D Z	A 6 1 K 31/415	A D Z
審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 8 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平9-269415	(71) 出願人	000002831 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号
(22) 出願日	平成9年(1997)10月2日	(72) 発明者	西 敏之 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
(31) 優先権主張番号	特願平8-261591	(72) 発明者	石田 洋平 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
(32) 優先日	平8(1996)10月2日	(72) 発明者	大塚 雅己 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 カルボン酸化合物のエステル化法

(57) 【要約】

【解決手段】 カルボン酸化合物と塩基の混合物またはカルボン酸化合物の塩を溶媒中で相間移動触媒存在下、 $R^1-X$  (式中、 $R^1$  は生体内で加水分解されるエステル ( $COOR^1$ ) を形成する基、 $X$  はハロゲン原子を表す。) で表される化合物で処理することを特徴とするカルボン酸化合物のエステル誘導体の製法。

【効果】 カルボン酸化合物、特に $\beta$ -ラクタム系抗生物質をエステル誘導体へ変換する製法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 カルボン酸化合物と塩基の混合物を溶媒中で相間移動触媒の存在下、 $R^1-X$ （式中、 $R^1$  は生体内で加水分解されるエステル（ $COOR^1$ ）を形成する基、 $X$ はハロゲン原子を表す。）で表される化合物で処理することを特徴とするカルボン酸化合物のエステル誘導体の製法

【請求項2】 カルボン酸化合物の塩を溶媒中で相間移動触媒の存在下、 $R^1-X$ （式中、 $R^1$  は生体内で加水分解されるエステル（ $COOR^1$ ）を形成する基、 $X$ はハロゲン原子を表す。）で表される化合物で処理することを特徴とするカルボン酸化合物のエステル誘導体の製法

【請求項3】  $X$ が、塩素原子または臭素原子である請求項1または2に記載の製法

【請求項4】  $X$ が、塩素原子である請求項1または2に記載の製法

【請求項5】 カルボン酸化合物が、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質である請求項1から4のいずれか一項に記載の製法

【請求項6】 カルボン酸化合物が、ペネム系抗生物質またはカルバペネム系抗生物質である請求項1から4のいずれか一項に記載の製法

【請求項7】 カルボン酸化合物が、カルバペネム系抗生物質である請求項6に記載の製法

【請求項8】 カルボン酸化合物が、 $(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸$ である請求項1から4のいずれか一項に記載の製法

【請求項9】  $R^1$  が、アシルオキシアルキル基またはアルコキシカルボニルオキシアルキル基である請求項1から8のいずれか一項に記載の製法

【請求項10】  $R^1$  が、ピバロイルオキシメチル基、イソプロポキシカルボニルオキシエチル基またはシクロヘキシロキシカルボニルオキシエチル基である請求項1から8のいずれか一項に記載の製法

【請求項11】  $R^1$  が、ピバロイルオキシメチル基である請求項10に記載の製法

【請求項12】 相間移動触媒が、四級アンモニウム化合物または四級ホスホニウム化合物である請求項1から11のいずれか一項に記載の製法

【請求項13】 相間移動触媒が、ベンジルトリエチルアンモニウムハライド、テトラブチルアンモニウムハライドまたはテトラブチルホスホニウムハライドである請求項1から11のいずれか一項に記載の製法

【請求項14】  $(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸$ と塩基の混合物を溶媒中で、ベンジルトリエチルアンモニウムハライド、テトラブチルアンモニウムハライドまたはテトラブチルホスホニウムハライドの存在下、塩化ピバロイルオキシメチルで処理することを特徴とする $(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸$ ピバロイルオキシメチルエステルの製法

【請求項15】  $(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸$ ナトリウム塩を溶媒中で、ベンジルトリエチルアンモニウムハライド、テトラブチルアンモニウムハライドまたはテトラブチルホスホニウムハライドの存在下、塩化ピバロイルオキシメチルで処理することを特徴とする $(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸$ ピバロイルオキシメチルエステルの製法の製法

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

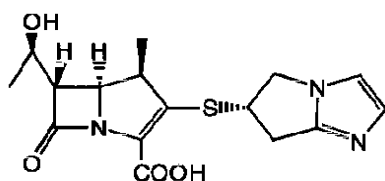
【発明の属する技術分野】本発明はカルボン酸化合物をエステル誘導体へ変換する製法に関するものである。また、特に $\beta$ -ラクタム系抗生物質を経口吸収性に優れたエステル誘導体へ変換する製法に関するものである。

## 【0002】

## 【従来の技術】

## 【0003】

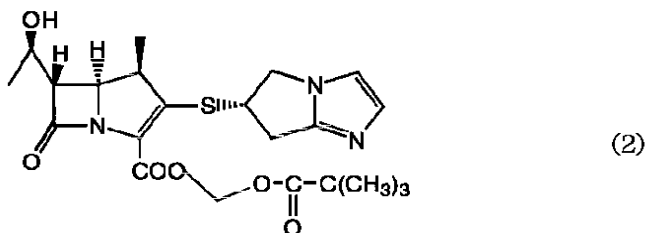
## 【化1】



(1)

## 【0004】

## 【化2】



【0005】式(1)で表される(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[ (6S)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸(特開平2-223587号、以下、化合物(1)とする。)は、幅広い抗菌スペクトルと高い抗菌活性を有している。一方、化合物(1)をエステル化した式(2)で表される化合物(以下、化合物(2)とする。)は経口投与により、生体内で化合物(1)に変換され抗菌活性を発現する。

【0006】経口吸収性等の物性を改善する方法の1つとして化合物をエステル化しプロドラッグにする方法が知られ、化合物をプロドラッグに変換する種々のエステルが知られている。プロドラッグに導くエステル化の方法としては、

$R^2-I$

(式中、 $R^2$  は生体内で加水分解されるエステル( $COOR^2$ )を形成する基を表す。)で表されるヨウ素化合物を用い、塩基存在下で処理する方法が知られており、セファロスポリン誘導体を塩基存在下でヨウ化ピバロイルオキシメチルと反応させ、ピバロイルオキシメチルエステル化したプロドラッグ化合物を得る方法が薬学雑誌106巻129ページ(1986年)に記載されている。

【0007】また、WO96/17849号にセファロスポリン誘導体を相間移動触媒(および塩基)存在下でヨウ化ピバロイルオキシメチルと反応させ、エステル化する方法が記載されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】しかし、 $R^2-I$ で表されるヨウ素化合物は反応性がよい反面、一般に安定性が悪く工業的に用いるには不都合があった。また、長期保存が困難なため使用時に $R^2-Cl$ で表される塩素化合物から製造しなくてはならなかった。さらに、上記の化合物(1)のように四級化する置換基を有する化合物を $R^2-I$ で表されるヨウ素化合物を用いてエステル化する場合、エステル化とともに四級化が起こり、四級化された副生成物が生じてくるがあった。

【0009】

【課題の解決方法】そこで本発明者等は安価で安定性に優れる $R^1-Cl$ で表される塩素化合物を使用するカルボン酸化合物のエステル化法を鋭意検討した。その結果、相間移動触媒存在下で $R^1-Cl$ で表される塩素化

合物と、カルボン酸化合物と塩基の混合物またはカルボン酸化合物の塩とを反応させればヨウ素化合物を使用しなくともエステル化できることを見だし本発明を完成した。

【0010】また、 $R^1-Cl$ で表される塩素化合物を反応させることにより四級化する置換基を有する化合物のエステル誘導体を製造する場合であっても、四級化された副生成物が生成することなくエステル誘導体を得られることも見いだした。なお、本発明の製法は反応性の低い $R^1-Cl$ で表される塩素化合物でも反応が進行することから、より反応性の高い $R^1-Br$ で表される臭素化合物および $R^1-I$ で表されるヨウ素化合物を用いても反応を行うことができる。

【0011】すなわち本発明は、カルボン酸化合物と塩基の混合物を溶媒中で相間移動触媒存在下、 $R^1-X$ (式中、 $R^1$  は生体内で加水分解されるエステル( $COOR^1$ )を形成する基、Xはハロゲン原子を表す。)で表される化合物で処理することを特徴とするカルボン酸化合物のエステル誘導体の製法に関する。

【0012】また、カルボン酸化合物の塩を溶媒中で相間移動触媒存在下、 $R^1-X$ (式中、 $R^1$  は生体内で加水分解されるエステル( $COOR^1$ )を形成する基、Xはハロゲン原子を表す。)で表される化合物で処理することを特徴とするカルボン酸化合物のエステル誘導体の製法に関する。

【0013】さらに、Xが臭素原子または塩素原子である上記エステル誘導体の製法に関する。

【0014】そして、Xが塩素原子である上記エステル誘導体の製法に関する。

【0015】あるいは、カルボン酸化合物が $\beta$ -ラクタム系抗生物質である $\beta$ -ラクタム系抗生物質のエステル誘導体の製法に関する。

【0016】さらに、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質が、ペネム系抗生物質またはカルバペネム系抗生物質である上記エステル誘導体の製法に関する。

【0017】また、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質が、カルバペネム系抗生物質である上記エステル誘導体の製法に関する。

【0018】そして、カルバペネム系抗生物質が、(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[ (6S)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン

酸である上記エステル誘導体の製法に関する。

【0019】さらに、 $R^1$  がアシルオキシアルキル基またはアルコキシカルボニルオキシアルキル基である上記エステル誘導体の製法に関する。

【0020】あるいは、 $R^1$  がピバロイルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシエチルまたはシクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルである上記エステル誘導体の製法に関する。

【0021】また、 $R^1$  がピバロイルオキシメチルである上記エステル誘導体の製法に関する。

【0022】さらに、相間移動触媒が四級アンモニウム化合物または四級ホスホニウム化合物である上記エステル誘導体の製法に関する。

【0023】そして、相間移動触媒がベンジルトリエチルアンモニウムハライド、テトラブチルアンモニウムハライド、テトラブチルホスホニウムハライドである上記エステル誘導体の製法に関する。

【0024】

【発明の実施の態様】次に本発明を詳しく説明する。

【0025】本発明はカルボン酸化合物と塩基の混合物、またはカルボン酸化合物の塩を溶媒中で相間移動触媒存在下、 $R^1-X$ で表わされる化合物を反応させることによりカルボン酸化合物のエステル誘導体を得る方法である。

【0026】本発明は、相間移動触媒存在下で、 $R^1-X$ で表わされる化合物を反応させることに特徴があり、反応原料には、カルボン酸化合物またはその塩を用いる。なお、カルボン酸化合物を原料とする場合には塩基を共存させ反応を行うが、カルボン酸化合物の塩を原料に使用の場合は塩基は使用しなくてよい。

【0027】また、「カルボン酸化合物と塩基の混合物」の「混合物」は、この明細書においては、 $R^1-X$ で表わされる化合物で処理する際にカルボン酸化合物と塩基が共に存在していればよいということを意味し、カルボン酸化合物と塩基をまず反応させることを意味するものではなく、処理の手順を制限するものではない。

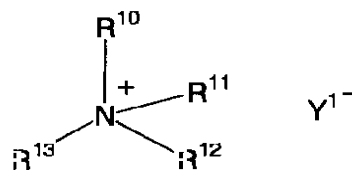
【0028】本発明の方法で用いる溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなジアルキルスルホキシド類が挙げられる。

【0029】本発明の方法で用いる相間移動触媒としては、通常、相間移動触媒として使用されているものでよく、例えば、四級アンモニウム化合物、四級ホスホニウム化合物、三級スルホニウム化合物を挙げることができるが、クラウンエーテル化合物類も用いることができる。

【0030】四級アンモニウム化合物とは、次の一般式で表される化合物である。

【0031】

【化3】



(式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれぞれ独立してアルキル基、アリール基またはアラルキル基を意味し、 $Y^1$  はハロゲン原子またはOHを意味する。)

【0032】四級アンモニウム化合物としては、 $Y^1$  がハロゲン原子であるハロゲン化四級アンモニウムが好ましい。

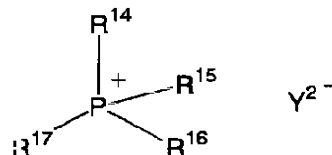
【0033】ハロゲン化四級アンモニウム化合物の例としては、ベンジルトリエチルアンモニウムハライド、ベンジルトリメチルアンモニウムハライド、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムハライド、テトラブチルアンモニウムハライド、トリオクチルメチルアンモニウムハライド等を挙げることができ、ベンジルトリエチルアンモニウムハライドまたはテトラブチルアンモニウムハライドが好ましい。

【0034】なお、ハロゲン原子（またはハライド）としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられるが、塩素原子または臭素原子が好ましい。

【0035】四級ホスホニウム化合物とは、次の一般式で表される化合物である。

【0036】

【化4】



(式中、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立してアルキル基、アリール基またはアラルキル基を意味し、 $Y^2$  はハロゲン原子またはOHを意味する。)

【0037】四級ホスホニウム化合物としては、 $Y^2$  がハロゲン原子であるハロゲン化四級ホスホニウムが好ましい。

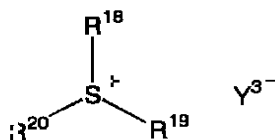
【0038】ハロゲン化四級ホスホニウム化合物の例としては、テトラ $n$ -ブチルホスホニウムハライド、テトラフェニルホスホニウムハライド、トリフェニルメチルホスホニウムハライド、ヘキサデシルトリブチルホスホニウムハライド等を挙げることができ、テトラ $n$ -ブチルホスホニウムハライドが好ましい。

【0039】なお、ハロゲン原子（またはハライド）としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられるが、塩素原子または臭素原子が好ましい。

【0040】三級スルホニウム化合物とは、次の一般式で表される化合物である。

【0041】

## 【化5】



(式中、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ および $R^{20}$ はそれぞれ独立してアルキル基、アリール基またはアラルキル基を意味し、 $Y^{3-}$ はハロゲン原子またはOHを意味する。)

【0042】三級スルホニウム化合物の例としては、 $Y^{3-}$ がハロゲン原子であるハロゲン化三級スルホニウム化合物が好ましい。

【0043】ハロゲン化三級スルホニウム化合物の例としては、ジメチルフェニルスルホニウムクロリド等を挙げることができる。

【0044】クラウンエーテル化合物類としては、ジシクロヘキシル-18-クラウン-6、18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6等を挙げることができる。

【0045】本願製法で用いる相間移動触媒としては、四級アンモニウム化合物または四級ホスホニウム化合物が好ましい。

【0046】相間移動触媒の使用量は、カルボン酸化合物1当量に対して0.5から5当量の範囲で、好ましくは1から1.5当量である。

【0047】本発明で用いられる塩基としては、通常の有機化学反応で用いられるものでよく、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム等のアルカリ金属の炭酸塩または炭酸水素塩の様な無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

【0048】塩基の使用量は、カルボン酸化合物に対して、同当量程度で良い。

【0049】反応温度は、通常0から70℃の範囲で、好ましくは室温から60℃である。

【0050】反応時間は、通常3から48時間の範囲でよく、反応温度に応じ、反応温度が高ければ反応時間は短くてよい。

【0051】カルボン酸化合物がカルボキシル基より反応性が高い置換基を有している場合は、該置換基を保護基で保護するか、先にエステル化した後、当該置換基部分の合成を行えば良い。

【0052】生体内で加水分解されるエステルを形成する基とは、カルボン酸化合物のカルボキシル基とともにエステルを形成し得る基を意味し、該エステルは人体内で容易に加水分解されてカルボン酸に変換される。具体的には、アシルオキシアルキル基、アルコキシカルボニルオキシアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、2-(アルコキシカルボニル)-2-アルケニル基、ラクトン基等が挙げられる。

【0053】アシルオキシアルキル基としては、アセト

キシメチル、ピバロイルオキシメチル、 $\alpha$ -アセトキシエチル、 $\alpha$ -ピバロイルオキシエチル、1-(シクロヘキシルカルボニルオキシ)プロポ-1-イル、(1-アミノエチル)カルボニルオキシメチルが挙げられる。

【0054】アルコキシカルボニルオキシアルキル基としては、エトキシカルボニルオキシメチル、 $\alpha$ -エトキシカルボニルオキシエチル、プロボキシカルボニルオキシエチル、イソプロボキシカルボニルオキシエチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルエステル等が挙げられる。

【0055】ジアルキルアミノアルキル基としてはジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル等が挙げられる。

【0056】2-(アルコキシカルボニル)-2-アルケニル基としては、2-(イソブトキシカルボニル)ペント-2-エニル、2-(エトキシカルボニル)ブト-2-エニル等が挙げられる。

【0057】ラクトン基としてはフタリジル、ジメトキシフタリジルが挙げられる。

【0058】 $R^1$ としては、アシルオキシアルキル基またはアルコキシカルボニルオキシアルキル基が好ましい。

【0059】カルボン酸化合物とは、一般にカルボキシル基を有する化合物を意味し、カルボン酸化合物の塩とは、カルボキシル基の水素原子が金属原子に置き換わった化合物を意味する。

【0060】本願で用いるカルボン酸化合物の塩とは、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩またはマグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩を意味する。

【0061】 $\beta$ -ラクタム系抗生物質とは、カルバペネム誘導体、ペネム誘導体、セファロsporin誘導体、ペニシリン誘導体等が挙げられる。

【0062】以下に本発明を実施例を挙げて詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 【0063】

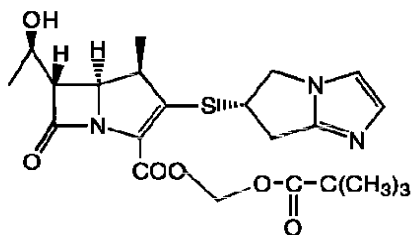
## 【実施例】

## 実施例1

(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[ (6S)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル

## 【0064】

## 【化6】



【0065】1) (1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸350mgにジメチルホルムアミド3.5mlを加え、トリエチルアミン131mg、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド228mg、塩化ピバロイルオキシメチル166mgを加え、室温で24時間反応した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮後、残渣をエタノールで洗浄し、表題化合物265mgを得た。

【0066】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.10 (9H, s), 1.15 (3H, d, J=5.9Hz), 1.21 (3H, d, J=7.3Hz), 2.66 (1H, dd, J=4.4, 16.6Hz), 3.25~3.40 (2H, m), 3.53 (1H, dt, J=6.8, 17.1Hz), 3.90 (1H, dd, J=3.4, 11.2Hz), 3.95~4.05 (1H, m), 4.25 (1H, dd, J=2.4, 9.3Hz), 4.46 (1H, dd, J=6.4, 11.2Hz), 4.5~4.6 (1H, m), 5.11 (1H, d, J=4.9Hz, -OH), 5.70 (1H, d, J=5.9Hz), 5.87 (1H, d, J=5.9Hz), 6.92 (1H, d, J=1Hz), 7.06 (1H, d, J=1Hz)

【0067】2) (1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム塩22.2gにジメチルホルムアミド220mlを加え、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド13.6g、塩化ピバロイルオキシメチル9.5gを加え、室温で16時間、さらに30度で5時間反応した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をエタノールで洗浄し、表題化合物16.4gを得た。

【0068】3) (1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸350mgにジメチルホルムアミド3.0mlを加え、トリエチルアミン131mg、テトラn-ブチルホスホニウムブロマイド340mg、塩化ピバロイルオキシメチル166mgを加え、室温で19時間反応した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮後、残渣をエタノールで洗浄し、表題化合物262mgを得た。

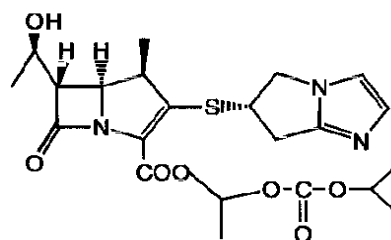
g、塩化ピバロイルオキシメチル166mgを加え、室温で19時間反応した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮後、残渣をエタノールで洗浄し、表題化合物262mgを得た。

#### 【0069】実施例2

(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルエステル

#### 【0070】

##### 【化7】



【0071】(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム塩223mgにジメチルホルムアミド2mlを加え、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド137mg、1-クロロエチルイソプロピルカーボネート110mgを加え、室温で16時間、さらに55℃で7時間反応した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物75mgを得た。

【0072】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ: 1.14~1.21 (12H, m), 1.44 (1.5H, d, J=5.4Hz), 1.45 (1.5H, d, J=5.4Hz), 2.69 (0.5H, dd, J=5.1, 16.8Hz), 2.71 (0.5H, dd, J=5.1, 16.8Hz), 3.11 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.90~4.00 (2H, m), 4.23 (0.5H, dd, J=2.9, 9.3Hz), 4.25 (0.5H, dd, J=2.9, 9.3Hz), 4.49 (1H, dd, J=6.8, 11.2Hz), 4.57 (1H, m), 4.75 (1H, m), 5.09 (0.5H, d, J=4.4Hz, -OH), 5.10 (0.5H, d, J=4.4Hz, -OH), 6.68 (1H, q, J=5.4Hz), 6.93 (1H, s), 7.08 (1H, s).

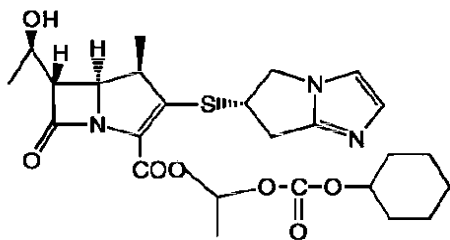
H-6はDMSO-d<sub>6</sub>中のH<sub>2</sub>Oの中に隠れてしまう。

#### 【0073】実施例3

(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアベン-2-エム-3-カルボン酸1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルエステル

【0074】

【化8】



【0075】(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム塩223mgにジメチルホルムアミド2mlを加え、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド137mg、1-クロロエチルシクロヘキシルカーボネート136mgを加え、室温で16時間、さらに55℃で7時間反応した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物102mgを得た。

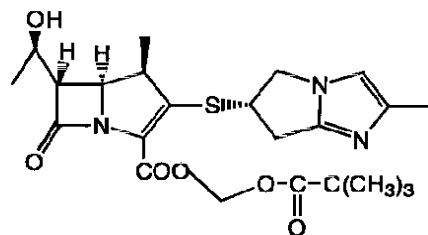
【0076】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ: 1.14 (3H, d, J=5.4Hz), 1.14~1.46 (12H, m), 1.62 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.68 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.89~4.01 (2H, m), 4.24 (1H, m), 4.46~4.56 (3H, m), 5.08 (0.5H, d, J=4.9Hz), 5.09 (0.5H, d, J=4.9Hz), 6.69 (1H, q, J=5.4Hz), 6.90 (1H, d, J=1.0Hz), 7.06 (1H, d, J=1.0Hz). H-6, H-7' bはDMSO-d<sub>6</sub>中のH<sub>2</sub>Oの中に隠れてしまう。

【0077】実施例4

(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6, 7-ジヒドロ-2-メチル-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアベン-2-エム-3-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル

【0078】

【化9】



【0079】1) (1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6, 7-ジヒドロ-2-メチル-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアベン-2-エム-3-カルボン酸カリウム塩49.3mgにジメチルホルムアミド1mlを加え、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド28mg、塩化ピバロイルオキシメチル29mgを加え、室温で4時間反応した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮後、残渣をエタノールで洗浄し、表題化合物36mgを得た。

【0080】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.09 (9H, s), 1.15 (3H, d, J=5.9Hz), 1.20 (3H, d, J=6.8Hz), 2.07 (3H, s), 2.61 (1H, dd, J=3.9, 17.9Hz), 3.25~3.35 (2H, m), 3.51 (1H, m), 3.83 (1H, dd, J=2.9, 11.2Hz), 3.98 (1H, m), 4.24 (1H, dd, J=2.4, 9.3Hz), 4.38 (1H, dd, J=6.4, 11.2Hz), 4.45~4.55 (1H, m), 5.13 (1H, d, J=4.9Hz -OH), 5.70 (1H, d, J=5.9Hz), 5.86 (1H, d, J=5.9Hz), 6.76 (1H, s).

【0081】2) (1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(6S)-6, 7-ジヒドロ-2-メチル-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-6-イル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアベン-2-エム-3-カルボン酸カリウム塩49.2mgにジメチルホルムアミド1mlを加え、テトラブチルアンモニウムブロマイド59.3mg、塩化ピバロイルオキシメチル28mgを加え、室温で3.5時間反応した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮後、残渣をエーテルで洗浄し、表題化合物36mgを得た。

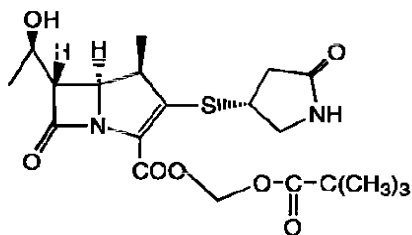
【0082】実施例5

(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(4R)-2-オキソ-4-ピロリジニル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアベン-2-エム-3-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル

【0083】

【化10】





【0084】(1R, 5S, 6S, 8R)-2-[(4R)-2-オキソ-4-ピロリジニル]チオ-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸1gにジメチルホルムアミド10mlを加え、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド654mg、塩化ピバロイルオキシメチル476mgを加え、室温で17時間、さらに40℃で5時

間反応した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物797mgを得た。

【0085】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (9H, s), 1.28 (3H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.35 (3H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.11 (1H, dd,  $J=5.4, 17.1\text{Hz}$ ), 2.81 (1H, dd,  $J=7.8, 17.1\text{Hz}$ ), 3.26 (1H, dd,  $J=2.9, 6.8\text{Hz}$ ), 3.29 (1H, m), 3.34 (1H, dd,  $J=5.4, 10.6\text{Hz}$ ), 3.83 (1H, dd,  $J=7.8, 10.6\text{Hz}$ ), 4.03 (1H, m), 4.25 (2H, m), 5.84 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.97 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ).

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

C07B 61/00

識別記号

300

FI

C07B 61/00

300